BDNF 基因 rs6265 多态性与父母严厉管教对学前儿童工作记忆的交互影响*

张悦文，王振宏
（陕西师范大学心理学院，西安，710062）

摘要：工作记忆是执行功能的重要组成部分，已有研究分别探讨了基因与家庭环境因素对儿童工作记忆发展的影响，但基因与家庭环境因素如何交互影响儿童的工作记忆发展，目前尚缺少研究。本研究以 632 名学前儿童（平均年龄 = 5.11 岁，*SD* = 0.97）为被试，让儿童完成科斯木块任务考察其工作记忆能力，从儿童唾液样本中提取 DNA 进行分型，获得 BNDF 基因 rs6265 位点多态性，并邀请儿童家长完成《亲子冲突解决策略量表》，测评学前儿童父母的严厉管教水平，从而考察 BDNF 基因 rs6265 多态性与父母严厉管教对学前儿童工作记忆的交互影响。研究结果显示，儿童性别与 BDNF 基因 rs6265 多态性对学前儿童工作记忆的交互作用显著，BDNF 基因 rs6265 多态性可显著预测男孩工作记忆水平，对女孩工作记忆预测不显著。尤其是研究发现，在控制了年龄、社会经济地位后，BDNF 基因 rs6265 多态性与父母严厉管教对学前儿童工作记忆的交互作用显著。具体而言，携带 CC 基因型儿童的工作记忆成绩在高父母严厉管教条件下显著降低，而低父母严厉管教条件下其工作记忆没有受影响。对于携带 TT/TC 基因型儿童，其工作记忆成绩在不同父母严厉管教条件下没有显著差异。研究结果支持了素质−压力模型假设，表明 CC 型基因是一个消极环境脆弱性因子。

关键词：BDNF 基因 rs6265 多态性，父母严厉管教，工作记忆，基因−环境交互作用，学前儿童

1 引言

工作记忆(Working memory, WM)是个体执行功能(Executive function, EF)的核心成分之一，是指个体在认知任务完成的过程中，对信息进行暂时存储和操纵的容量有限的认知系统(Baddeley, 2003)，它是人类认知活动的核心，是推理、学习和问题解决的重要成分，在个体幼儿时期时快速发展(Barrouillet et al., 2009; Gathercole et al., 2004; Simmering, 2012)。研究表明工作记忆具有遗传基础(Nemmi et al., 2018; Vogler et al., 2014; Wang et al., 2012)，同时也会受到后天环境的影响(Hackman et al., 2014)。但遗传基因与环境因素如何交互影响儿童工作记忆的发展，尚缺乏研究予以深入探讨。

目前，关于个体认知功能包括工作记忆的遗传基因基础研究，大量研究关注了脑源性神经营养因子(Brain-Drived Neurotrophic Factor, BDNF)基因与个体认知功能的关系(Cohen-Gilbert et al., 2016; Corrone et al., 2020; Cunha et al., 2010; Egan et al., 2003; Gong et al., 2009; Miyajima et al., 2008; Savitz et al., 2006)。人类的 BDNF 基因位于第 11 号染色体短臂 1 区 3 带上，包含 11 个外显子。BDNF 基因调控脑源性神经营养因子的表达，而脑源性神经营养因子与神经元的生长、发育、分化、维持、损伤修复以及学习和记忆等存在密切关系(Yamada & Nabeshima, 2003)。BDNF 基因 rs6265 多态性影响脑源性神经营养因子的水平(Elfving et al.,

*国家自然科学基金项目（31971004）、中央高校基本科研业务费专项资金（2019TS138）和广州市合生元营养与护理研究院“母婴营养与护理研究基金项目”（2018BINCMCF21）资助
通讯作者：王振宏，E-mail: wangzhenhong@snnu.edu.cn。

2012)。BDNF 基因上第 196 位核苷酸出现的单核苷酸多态性，可以使第 66 位密码子编码的缬氨酸（Val）转变为蛋氨酸（Met）进而对 BDNF 的分泌效率产生影响。Met 等位基因与脑源性神经营养因子的分泌减少和活性降低有关，研究显示，相较于 Val 基因型个体，携带 Met 等位基因个体的海马神经元突触复杂性较低、突触可塑性较差(Savitz et al., 2006)，进而与个体较差的工作记忆能力密切相关(Gong et al., 2009; Rybakowski et al., 2006)。研究者发现 Met 等位基因携带者其工作记忆相关脑区如海马体体积、前额叶皮层灰质体积显著减少(Bueller et al., 2006; Pezawas et al., 2004)。在完成工作记忆任务（数字记忆以及空间定位任务）时，携带 Val 基因型个体的表现显著好于 Met 基因型个体等(Gong et al., 2009)。

尽管工作记忆具有遗传基因的基础，但一般而言遗传基因往往并不单独决定个体的工作记忆等认知功能的差异，尤其是对儿童认知功能的发展而言更是如此。如“素质—压力模型”、“差别易感性模型”以及“优势敏感性模型”等儿童发展的个体与环境交互影响理论模型都认为，儿童发展包括认知发展、情绪社会性发展等，都不简单是由遗传基因等生物学因素或由环境因素影响单独决定的，而更多是由遗传基因等生物学因素与环境因素交互影响决定的(王振宏等, 2020)。素质—压力模型认为：携带“风险性或脆弱性”等位基因的儿童更容易受到消极环境因素的影响从而引发各种心理或行为问题或认知功能受损，而不携带“脆弱性”等位基因的儿童则不受消极环境影响(Monroe & Simons, 1991; Zuckerman, 1999)。差别易感性模型认为携带某种“可塑性”或“易感性”等位基因的儿童容易受消极环境的影响而表现得“更差”，也容易受积极环境的影响而表现得“更好”(Belsky & Pluess, 2009)。优势敏感性模型则认为那些在积极环境下具有优势敏感性特征的儿童比具有优势阻抗性特征的儿童会作出更多积极的回应，从而会在积极环境中获益更多(Pluess & Belsky, 2013)。相关实证研究探讨了 BDNF 基因 rs6265 多态性与环境的交互作用对个体认知功能包括工作记忆的影响，例如 Gatt 等人(2009)发现，在早期生活压力的影响下，携带 Met 等位基因的成人工作记忆能力受损，该交互模式符合素质—压力模型，Met 等位基因更容易受到消极环境的不利影响；Cohen-Gilbert 等人(2016)发现，携带 Met 等位基因的青少年在早期不利环境的影响下，其抑制控制能力比其他基因型的个体更差，该结果支持素质—压力模型，Met 等位基因是环境风险因子；但是，张明亮等人(2018)对小学儿童数学能力的研究发现，携带 Val 等位基因的儿童当受到较低水平的父母教育卷入时更易导致较低水平的逻辑思维与空间–视觉功能领域能力，这一研究结果支持素质—压力模型，并且 Val 等位基因是环境风险因子。

上述研究初步探讨了 BDNF 基因 rs6265 多态性与工作记忆的关系，探讨了 BDNF 基因 rs6265 多态性与环境因素如早期逆境、父母教养方式对学龄儿童、青少年或成人认知功能包括工作记忆的交互影响，但 BDNF 基因 rs6265 多态性与学前儿童工作记忆的关系，BDNF 基因 rs6265 多态性与环境因素如何交互影响学前儿童的工作记忆发展，目前缺乏研究，需要进一步探讨。首先，如前所述，尽管已有研究初步显示 BDNF 基因 rs6265 多态性与工作记忆密切相关，是工作记忆的基因基础(Chen et al., 2016; Gong et al., 2009; Savitz et al., 2006)。但已有研究只关注了成人群体 BDNF 基因 rs6265 多态性与工作记忆的关系，学前阶段是儿童工作记忆快速发展的时期(Barrouillet et al., 2009; Gathercole et al., 2004; Simmering, 2012)，探讨学前儿童 BDNF 基因 rs6265 多态性与工作记忆的关系，能够为 BDNF 基因 rs6265 多态性与工作记忆关系提供不同的证据。因此，本研究的目的之一是进一步探究 BNDF 基因 rs6265 多态性与学前儿童工作记忆的关

系。

已有的研究表明，压力或风险环境会影响脑源性神经营养因子的活性，长期处于压力环境中，脑源性神经营养因子的活性会显著降低，进而导致消极的行为结果(Hayden et al., 2010)。BDNF 基因 rs6265 多态性能够调节早期压力环境与个体适应的关系(Cohen-Gilbert et al., 2016; Hayden et al., 2010)。父母严厉管教(harsh discipline)作为影响儿童成长的家庭环境中的压力风险因素即逆境因素，会对儿童的身心发展产生不利的影响，容易导致儿童产生更多的抑郁、焦虑、攻击等内外化问题(宋占美 等, 2019; Xing et al., 2016)，也同样会影响儿童执行功能例如工作记忆的发展(Xing et al., 2016)。父母严厉管教是父母针对儿童不当行为而实施的强制性行为或消极的情绪表达(Erath et al., 2009)，心理攻击和体罚是发生率最高的两种严厉管教形式(Liu & Wang, 2018; Straus et al., 1998)。大量研究表明，父母严厉管教会对儿童执行功能产生消极的影响(Blair et al., 2011; Roskam et al., 2014; Xing et al., 2016)。例如，父母采用体罚的管教频率越高，儿童的抑制控制能力以及工作记忆水平越差(Xing et al., 2016)。因此，本研究将以父母严厉管教为风险环境因素，基于“素质—压力模型”、“差别易感性模型”以及“优势敏感性模型”等儿童发展的个体与环境交互影响理论模型，进一步探讨 BDNF 基因 rs6265 多态性与风险环境因素对学前儿童工作记忆的交互影响。

关于 BDNF 基因 rs6265 多态性与环境的交互作用，如上文所述，有研究发现 Met 等位基因携带者更容易受到环境的影响(Cohen-Gilbert et al., 2016; Gatt et al., 2009; Meyer et al., 2018; Miu et al., 2016)，但另一些研究则支持 Val 等位基因对环境的易感性(Chen et al., 2012; Chen et al., 2015; Felmingham, 2013)。关于不一致的研究结果，可能有以下原因：（1）种族差异。大多以亚洲人为被试的研究发现 Val 是易感因子(Chen et al., 2015；张明亮等, 2018)，而以高加索人为被试的研究显示 Met 等位基因更容易受环境的影响(Meyer et al., 2017; Miu et al.,2016)。BDNF 基因 rs6265 多态性的等位基因频率在不同种族之间存在很大差异(Petryshen et al., 2010)。亚洲人 Met 等位基因频率约为 40%~50%，高加索人则仅为 25%~31%，由此可能导致不同研究结果的差异。（2）年龄差异。研究表明个体在不同年龄阶段的脑源性神经营养因子含量与功能存在差异，进而导致行为结果的不同(Nederhof et al., 2010)。因此，被试年龄的不同可能导致研究结果的不同。（3）性别差异。已有研究提示性别会调节 BDNF 基因 rs6265 多态性与个体适应的关系(Verhagen et al., 2010)。BDNF 基因 rs6265 多态性影响个体海马体功能以及记忆能力(Egan et al., 2003)，男性和女性的海马体差异在解剖学、神经化学成分以及应对压力的反应上都存在差异，例如 van Oostrom (2012)等人发现 BDNF 基因 rs6265 与童年期压力事件的交互作用仅影响携带 Met 等位基因男性的情感记忆偏差，而对女性没有影响。所以，个体的适应结果例如工作记忆能力的 G×E 机制应当考虑性别差异。

综上所述，本研究采用 G×E 交互设计，以学前儿童为被试，选用 BDNF 基因 rs6265 多态性为遗传指标，父母严厉教养为环境指标，考察遗传基因与环境对学前儿童工作记忆的交互影响。本研究假设：（1）BDNF 基因 rs6265 多态性与学前儿童工作记忆存在相关关系。（2）BDNF 基因 rs6265 多态性与父母严厉管教对学前儿童工作记忆存在显著的交互作用。（3）性别可能会调节 BDNF 基因 rs6265 多态性与学前儿童工作记忆的关系以及 BDNF 基因 rs6265 多态性与父母严厉管教的交互作用。

2 研究方法

2.1 被试

根据以往研究，达到显著性水平(0.05)的基因与环境的交互作用的效果量一般在 0.01~0.03，采用 G*Power 3.1.9.2 软件进行分析，结果显示若要达到 80%以上的统计检验力，约需要 363~1084 人，本研究计划样本量约为 650 人。在西安市三所幼儿园，我们以班级为单位共选取 664 名学前儿童，排除基因分型失败以及数据不完整的被试 32 人，本研究最终样本为 632 名学前儿童（平均年龄 5.11±0.97 岁，男孩 321 人，女孩 311 人）。父亲、母亲受教育水平采用 7 点计分，从 1～7 分别表示“没有上过小学”到“博士研究生”。家庭收入水平以“家庭平均月收入”为指标，采用 5 点计分，从 1～ 5 分别表示“3000 元及以下”到“高于 20000 元”，本研究中有 97.8%的父亲和母亲获得了本科以上学历，81.5%的家庭平均月收入超过 10000 元。已有研究表明家庭社会经济地位与儿童的工作记忆以及严厉管教相关(Hackman et al., 2014)，因此，本研究将家庭社会经济地位作为控制变量，采用父亲、母亲受教育水平和家庭收入水平标准化后的总分作为家庭社会经济地位的测量指标(Cohen et al., 2006)。

2.2 研究工具

2.2.1 严厉管教问卷

采用亲子冲突解决策略量表 (Parent-Child Conflict Tactics Scale，CTSPC) 中的心理攻击和体罚分量表评定父母严厉管教(Straus et al., 1998)。由父母报告在过去一年里对儿童实施的心理攻击和体罚情况。原始问卷采用 0 到 6 的计分方法，“0”表示未实施过，“1”表示实施过 1 次，“2”表示实施过 2 次，“3”表示实施过 3 ～ 5 次，“4”表示实施过 6 ～ 10 次，“5”表示实施过 11 ～ 20 次，“6”表示实施过 20 次以上。将每一题目上得分所对应次数的中位数作为父母实施该严厉管教行为的频次分(具体转化方式: “0”表示 0 次，“1”表示 1 次，“2”表示 2 次，“3”表示 4 次，“4”表示 8 次，“5”表示 15 次，“6”表示 25 次) (Straus et al., 1998; Wang & Liu, 2018)。心理攻击和体罚分量表各项目的频次之和即为父母在最近一年内实施此种管教行为的得分，分数越高表明实施此种严厉管教越频繁。将心理攻击和体罚分量表的得分相加表示父母实施的严厉管教频率。已有研究表明该量表在中国文化背景中具有良好的信效度(Wang & Liu, 2018)，本研究中严厉管教内部一致性系数是 0.65。

2.2.2 工作记忆测量

本研究选用科斯木块任务(The Corsi Blocks Task) (Kessels et al., 2000)考察儿童的工作记忆能力。首先，给儿童呈现 9 个大小(3cm×3cm×3cm)、颜色相同的木块，木块一面贴有数字，主试坐在能看见数字的一侧，儿童坐在看不见数字的另一侧。其次，主试按照一定的顺序以每秒 1 块的速度指向一系列木块，然后要求儿童以同样的顺序指出来（木块的摆放位置及指向顺序见附录）。任务难度由 2 个木块到 9 个木块共 8 个水平组成，每个水平 2 个试次。如果儿童在某一水平的 2 个试次均不能正确指出木块顺序，则测试结束。儿童能正确指出的最多木块个数即表示儿童工作记忆成绩。

2.3 基因检测

本研究以 BDNF 基因 rs6265 多态性作为基因位点，采用 SNP 检测技术测评遗传位点信息，利用 Assay Design Suite V2.0 在线软件设计 PCR 引物以及单碱基眼神引物，利用美国 Sequenom 公司的 MassARRAY 系统完成 SNP 分型。

2.4 实测程序

本研究经过所在单位伦理委员会审核并获得批准。向幼儿园及儿童父母发放

参与本研究的知情同意书，在取得他们同意的前提下，以班级为单位，分三个阶段完成研究。首先，收集儿童认知数据，由经过严格培训且具有丰富经验的心理学专业研究生担任主试与儿童一对一进行工作记忆数据的收集。其次，由班主任向家长发放调查问卷，填写完成后交回班里，并由研究主试统一收集。最后，在各班主任的配合下，由经过严格培训的研究生采集儿童的唾液样本，班内所有参与测查儿童同步采集唾液样品，采集过程约 30 min。提前请班主任叮嘱所有需要采集唾液的儿童在采集前的 30 min 不要进食、饮水、嚼口香糖。由专业公司进行 DNA 的提取、纯化和分型。

2.5 数据处理与分析

本研究缺失值比例较低(工作记忆成绩缺失 2.1%，父母严厉管教缺失 5.8%)，在统计分析中采用平均数替换缺失值方法处理缺失值(Reeves et al., 2018)。采用 SPSS 21.0 对数据进行描述性分析，相关分析和分层回归分析；采用显著性区域检验 (RoS) (Roisman et al., 2012) 考察交互作用的具体模式。

3 结果分析

3.1 Hardy-Weinberg 平衡的吻合度检验

对 rs6265 位点进行 Hardy-Weinberg 平衡吻合度检验。结果显示，该位点基因型(CC(Val/Val)=184、TT(Met/Met)=139、TC(Met/Val)=309)的观察值与期望值吻合良好，符合 Hardy-Weinberg 平衡定律($\chi^2 = 0.08$, $df = 1$, $p = 0.96$)。在后续分析中，本研究将 TT 和 TC 基因型进行了合并(CC=184, TT/TC=448)。

3.2 描述性分析

各变量的平均数，标准差以及相关系数如表 1 所示。结果显示，性别与严厉管教显著正相关；工作记忆与年龄显著正相关，与 SES 显著正相关，rs6265 多态性与父母严厉管教相关不显著，表明可以排除基因—环境相关的可能性。

表 1 各变量平均数，标准差描述性结果和相关系数

变量	1	2	3	4	5	6
1.性别	—					
2.年龄	0.06	—				
3.SES	0.01	0.07	—			
4.rs6265	−0.05	−0.04	0.02	—		
5.严厉管教	0.11^{**}	−0.04	−0.01	−0.06	—	
6.工作记忆	0.05	0.55^{***}	0.10^{*}	−0.05	−0.06	—
M	—	5.11	0.02	—	19.04	3.65
SD	—	0.97	2.22	—	18.15	1.12
Range	—	2.91−6.90	-8.88−4.33	—	0−89	0−7

注：N=632, 对性别进行虚拟编码，0=女孩，1=男孩；对 rs6265 进行虚拟编码，0=CC，1=TT/TC，$^{*}p<0.05$, $^{**}p<0.01$, $^{***}p<0.001$。

3.3 BDNF 基因 rs6265 多态性与严厉管教对儿童工作记忆的交互作用

将自变量父母严厉管教进行标准化，以儿童工作记忆为因变量，以年龄和 SES 为控制变量，以父母严厉管教、性别以及 BDNF 基因 rs6265 多态性为预测变量进行分层回归分析。如表 2 所示，基因、性别以及严厉管教对学前儿童工作记忆的主效应均不显著；二重交互作用显示，rs6265 和父母严厉管教的交互作用能显著预测学前儿童的工作记忆（b= 0.19, p = 0.013, 95% CI [0.04, 0.35]），性别与 rs6265 能够显著交互作用于学前儿童的工作记忆（b= −0.32, p = 0.029, 95% CI [−0.61, −0.03]），性别与父母严厉管教的交互作用不显著，且性别、基因与环境的三重交互作用不显著。

表 2 BDNF 基因 rs6265 多态性,严厉管教及性别对学前儿童工作记忆的分层回归分析

变量	工作记忆					
	b	***SE***	**95% CI**	**β**	***p***	**ΔR^2**
第一层						0.31^{***}
年龄	0.55	0.03	[0.48, 0.61]	0.55^{***}	＜0.001	
SES	0.03	0.02	[−0.00, 0.06]	0.06	0.08	
第二层						0.00
Rs6265	−0.06	0.07	[−0.21, 0.08]	-0.03	0.39	
性别	0.05	0.07	[−0.08, 0.18]	0.03	0.46	
严厉管教	−0.05	0.04	[−0.12, 0.03]	−0.04	0.24	
第三层						0.01^{*}
Rs6265×严厉管教	0.19	0.08	[0.04, 0.35]	0.17^{*}	0.01	
Rs6265×性别	−0.32	0.15	[−0.61, −0.03]	-0.15^{*}	0.03	
性别×严厉管教	0.04	0.06	[−0.08, 0.17]	0.04	0.49	
第四层						0.00
Rs6265×严厉管教×性别	−0.18	0.12	[−0.41, 0.05]	−0.18	0.13	

注：$^{*}p$＜0.05, $^{***}p$＜0.001

3.4 显著性区域检验

回归结果显示，BDNF 基因 rs6265 多态性与父母严厉管教及其与儿童性别分别交互预测学前儿童工作记忆。我们首先采用 RoS 显著性区域检验进一步探究基因与环境的交互模式支持的理论模型。简单斜率检验显示，父母严厉管教能显著预测 CC 基因型儿童(*simple slope*= −0.21, t = 2.71, p = 0.007)的工作记忆能力，对于 TC/TT 基因型的儿童，父母严厉管教与工作记忆能力的关系不显著(*simple slope* = −0.02, t = 0.27, p = 0.79)。显著性区域检验进一步显示（图 1）：当严厉管教分数高于 X= 0.76 时，携带 CC 基因型儿童的工作记忆成绩显著低于 TC/TT 基因型儿童；当严厉管教低于 X=0.76 时，不同基因型儿童其工作记忆成绩没有显著差异。PoI 指数为 0.84，该结果支持素质−压力模型。相较于 T 等位基因携带

者，CC 基因型儿童更容易受到消极环境的不利影响，从而产生更不利的适应结果。其次，基因与性别的交互作用结果显示（图 2），基因与男孩工作记忆成绩有显著相关(*simple slope* = −0.23, *t* = −2.09, *p*= 0.037, 95% CI [−0.45, −0.01])，基因与女孩工作记忆成绩的关系不显著(*simple slope* = 0.12, *t* = −1.04, *p*= 0.30, 95% CI [−0.11, 0.36])。具体而言，携带 CC 基因型的男孩其工作记忆成绩显著好于 TT/TC 基因型男孩(*t* = 2.52, *p* = 0.01)，并且显著好于 CC 基因型女孩(*t* = −2.61, *p* = 0.01)，携带不同基因型的女孩其工作记忆成绩没有显著差异(*t* = −1.12, *p* = 0.26)，不同性别的 T 等位基因携带者其工作记忆成绩没有显著差异(*t* = 0.32, *p* = 0.75)。

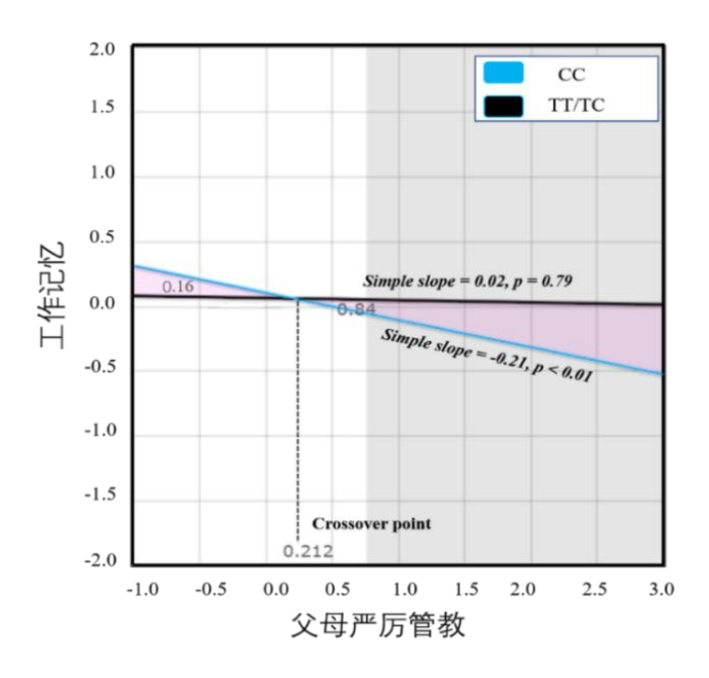


图 1 BDNF 基因 rs6265 多态性与父母严厉管教对学前儿童工作记忆的交互作用

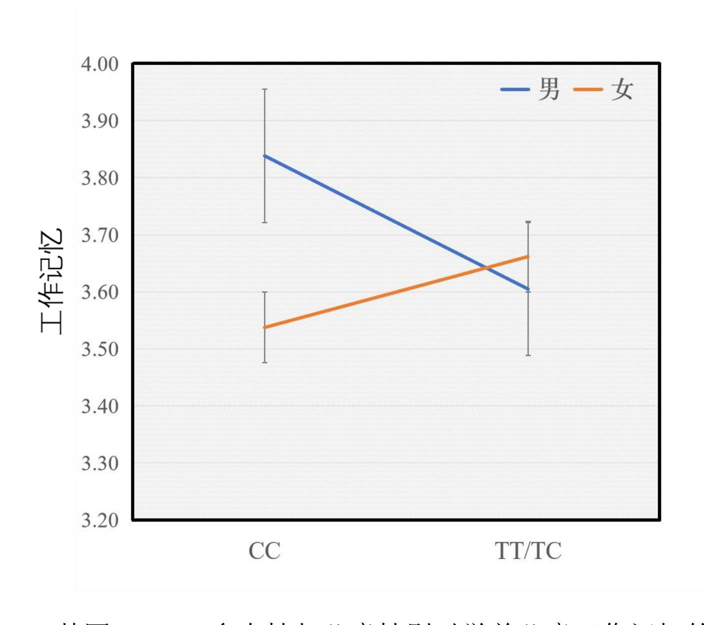


图 2 BDNF 基因 rs6265 多态性与儿童性别对学前儿童工作记忆的交互作用

4 讨论

本研究探讨了 BDNF 基因 rs6265 多态性、儿童性别与父母严厉管教对学前儿童工作记忆的交互作用。首先，研究发现儿童性别与基因学对前儿童工作记忆的交互作用显著，即 BDNF 基因 rs6265 多态性与男孩工作记忆水平显著相关，与女孩工作记忆水平不相关。尤其是研究发现 BDNF 基因 rs6265 多态性与父母严厉管教对学前儿童工作记忆的交互作用显著。具体而言，CC 型基因是一个消极环境脆弱性或敏感性基因，即对于携带 CC 基因型儿童而言，高父母严厉管教会显著降低其工作记忆水平，但低父母严厉管教对其工作记忆水平没有影响。对 TT/TC 基因型儿童而言，父母严厉管教水平不影响其工作记忆水平，这一研究结果支持了素质—压力模型的假设。

尽管本研究没有发现 BDNF 基因 rs6265 多态性对对学前儿童工作记忆影响的主效应，但研究发现性别与 BDNF 基因 rs6265 多态性可显著交互影响儿童的工作记忆能力，即携带 CC 基因型男孩的工作记忆能力显著好于携带 T 等位基因男孩，而不同基因型女孩的工作记忆成绩没有显著差异。与已有部分研究相同 (Chang et al., 2014; Shalev et al., 2009; Verhagen et al., 2014)。BDNF 基因对工作记忆等认知功能的影响具有性别特异性(Van Wingen et al., 2010)，可能是因为与工作记忆密切相关的脑区如海马体等在体积、组织密度方面存在性别差异(Ruigrok et al., 2014)，而 BDNF 基因 rs6265 多态性影响个体海马体功能以及相关记忆能力(Egan et al., 2003)。Wierenga 等人(2018)以 1234 名 3–21 岁参与者为研究对象，发现男性大脑例如海马体体积的变异性比女性更大。此外，在一项动物研究中，研究者发现 BDNF 基因敲除的雄性小鼠表现出多动症而无抑郁行为，而雌性小鼠表现出相反的模式，即有抑郁行为而无多动症(Monteggia et al., 2007)；在人类样本的研究中，研究者发现尽管男性和女性在功能成像过程中的识别记忆任务表现相似，但在神经基质中发现了不同的潜在基因效应或差异激活模式(Van Wingen et al., 2010; Cahill, 2006)。因此，在行为水平上没有明显差异的情况下，男性和女性之间的基因效应和大脑激活也可能存在差异。当然，也有一些关于性别特异性 BDNF 基因分析仅描述男性中 T 等位基因的关联(Van Oostrom et al., 2012; Van Wingen et al., 2010)，这些研究大多以成人为研究对象，而脑源性神经营养因子在大脑皮层中的含量具有发展动态性，成人与儿童可能表现出不同甚至是相反的趋势(Hilt et al., 2007)，因而，被试年龄的不同也可能导致研究结果的差异。

本研究发现性别、基因与环境的三重交互作用不显著，但 BDNF 基因 rs6265 多态性与严厉管教能交互影响学前儿童的工作记忆能力，并且 CC 基因型是一个消极环境脆弱性或敏感性因子。相较于 T 等位基因携带者，携带 CC 基因型的儿童在消极环境（高水平父母严厉管教）的条件下表现出更差的工作记忆水平，在低水平父母严厉管教（相对积极）环境中，不同基因型儿童的工作记忆水平没有表现出显著差异，研究结果支持了素质—压力模型的理论假设。即携带 CC 基因型学前儿童表现出对消极环境的脆弱性，而携带 T 等位基因儿童则具有较高的弹性，不易受消极环境的影响。该结果与大多以亚洲人群为被试的研究结果相一致 (Chen et al., 2012; 张璠, 陈杰, 李新影, 2015; 张明亮等, 2018)。研究者认为，CC 基因型对环境的易感性可能是由于中脑边缘多巴胺回路中 BDNF 信号的改变，环境通过影响个体前额叶皮层结构和功能进而影响个体的认知能力，伴随着脑内前额叶皮层和伏隔核中脑源性神经营养因子表达的改变从而影响个体的适应能力(Gabrys et al., 2017)。从产生多巴胺的腹侧被盖区(VTA)到伏隔核(NAc)的通路(VTA-NAc 通路)已被证明与奖赏行为和应激反应以及抑郁症的病理生理学有关。

VTA-NAc 通路中完整的 BDNF 信号对于建立对环境做出反应的可塑性神经和行为是必要的(Berton et al., 2006)。CC 基因型可能通过增加中脑边缘多巴胺回路的神经可塑性来增强对消极环境的敏感性。有研究表明 CC 基因型携带者应对压力时比 T 等位基因携带者表现出更高的 HPA 轴反应(Alexander et al., 2010, Shalev et al., 2009)，推测 CC 基因型可能诱发脑源性神经营养因子分泌和活性的过度增强，使其携带者可能更容易捕获环境中的信息。然而，与大多数以西方人群为被试的研究结果有所不同，本研究发现相较于 T 等位基因，CC 基因型个体更容易受到环境影响，而以西方人群为被试的研究大多则支持 T 等位基因更易感。正如上文提到的，BDNF 基因 rs6265 多态性的等位基因频率在不同种族之间的分布存在很大差异(Petryshen et al., 2010)，由此可能导致研究结果的不同。在以亚洲群体为样本的研究中，研究者揭示 CC 基因型个体表现出对环境的敏感性。本研究进一步验证了基因与环境的交互作用存在种族差异的推测。

本研究从基因与家庭环境交互作用的角度探究儿童工作记忆发展的内部机制，揭示了 BDNF 基因 rs6265 多态性与严厉管教对儿童工作记忆的交互作用。研究发现携带 CC 基因型儿童在高父母严厉管教条件下其工作记忆受损，低父母严厉管教对其工作记忆水平没有影响，但 TT/TC 基因型儿童其父母严厉管教水平不影响其工作记忆水平，这一结果表明 CC 型基因是一个环境脆弱性或敏感性基因。同时，相较于以往研究，本研究将样本扩展至中国汉族儿童，并且验证了关于种族差异的推测(Petryshen et al., 2010)。此外，脑源性神经营养因子的含量与功能可能会随着发展阶段的不同而不同(Casey et al., 2009)，已有的研究多集中在成人样本，本研究扩展至学前儿童阶段，丰富与扩展了现有研究。本研究仍存在以下不足：（1）仅考察了 BDNF 单个基因与单个环境对儿童工作记忆的影响。个体是多个易感性基因的复合体，且受到多种环境的影响，未来研究可结合候选基因和全基因关联研究的方法探讨多基因/位点与多环境因素对儿童认知功能的交互影响机制；（2）本研究被试大多来自 SES 水平较高的家庭，今后的研究应当增加样本的多样性，进一步探究研究结果是否具有普遍性；（3）脑源性神经营养因子在大脑皮层中的含量具有发展动态性，本研究仅探讨了基因与环境对学前儿童工作记忆的影响，今后的研究可扩展年龄阶段，从而更加完整的揭示 G×E 的交互作用影响个体工作记忆能力的动态发展特点。

5 结论

本研究可得出以下结论：

（1）BDNF 基因 rs6265 多态性与男孩工作记忆水平显著相关，与女孩工作记忆水平不相关。

（2）BDNF 基因 rs6265 多态性与父母严厉管教对学前儿童工作记忆的交互作用显著，即携带 CC 基因型儿童在高父母严厉管教条件下其工作记忆受损，低父母严厉管教对其工作记忆没有影响；携带 TT/TC 基因型儿童其父母严厉管教水平不影响其工作记忆。

（3）BDNF 基因 rs6265 多态性与父母严厉管教对学前儿童工作记忆能力的交互作用符合素质—压力模型，表明 CC 基因型是消极环境的脆弱性因子。

参考文献

Alexander, N., Osinsky, R., Schmitz, A., Mueller, E., Kuepper, Y. & Hennig, J. (2010). The BDNF Val66Met polymorphism affects HPA-axis reactivity to acute stress. *Psychoneuroendocrinology, 35,* 949–953.

Baddeley, A. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nature Reviews Neuroscience, 4* (10), 829–839

Barrouillet, P., Gavens, N., Vergauwe, E., Gaillard, V., & Camos, V. (2009). Working memory span development: A time-based resource-sharing model account. *Developmental Psychology, 45,* 477–490.

Belsky, J., & Pluess, M. (2009). Beyond diathesis stress: Differential susceptibility to environmental influences. *Psychological Bulletin, 135*, 885–908.

Berton, O., McClung, C.A., DiLeone, R.J., Krishnan, V., Renthal, W., Russo, S.J., ... Rios, M. (2006). Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. *Science, 311,* 864–868.

Blair, C., Granger, D. A., Willoughby, M., Mills-Koonce, R., Cox, M., Greenberg, M. T., & Investigators, F. L. P. (2011). Salivary cortisol mediates effects of poverty and parenting on executive functions in early childhood. *Child Development, 82,* 1970–1984.

Bueller, J. A., Aftab, M., Sen, S., Gomez-Hassan, D., Burmeister, M., & Zubieta, J. K. (2006). BDNF Val66Met Allele is associated with reduced hippocampal volume in healthy subjects. *Biological Psychiatry, 59,* 812–815.

Casey, B. J., Glatt, C. E., Tottenham, N., Soliman, F., Bath, K., Amso, D., ...Lee, F. S. (2009). Brain-derived neurotrophic factor as a model system for examining gene by environment interactions across development. *Neuroscience, 164,* 108–120.

Cahill, L. (2006). Why sex matters for neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience, 7,* 477–484.

Chang, C. C., Chang, H. A., Chen, T. Y., Fang, W. H., & Huang, S. Y. (2014). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism affects sympathetic tone in a gender-specific way. *Psychoneuroendocrinology*, *47*, 17–25.

Chen, J., Li, X., & Mcgue, M. (2012). Interacting effect of bdnf val66met polymorphism and stressful life events on adolescent depression. *Genes Brain & Behavior, 11*, 958–965.

Chen, J., Yu, J., Liu, Y., Zhang, L. L., Zhang, J. X., (2015). BDNF Val66Met, stress, and positive mothering: Differential susceptibility model of adolescent trait anxiety. *Journal of Anxiety Disorders, 34,* 68–75.

Chen, W., Chen, C., Xia, M., Wu, K., Chen, C., He, Q., ... Dong, Q. (2016). Interaction effects of BDNF and COMT genes on resting-state brain activity and working memory. *Frontiers in human neuroscience, 10,* 540.

Cohen-Gilbert, J. E., Stein, E. R., Gunnar, M. R., & Thomas, K. M. (2016). Association of early stress and bdnf genotype with response inhibition during emotional distraction in adolescence. *The Journal of Early Adolescence, 38*, 1265–1285.

Cohen, S., Doyle, W. J., & Baum, A. (2006). Socioeconomic status is associated with stress hormones. *Psychosomatic Medicine, 68,* 414– 420.

Corrone, M., Nanev, A., Amato, I., Bicknell, R., Wundersitz, D. W. T., Buuse, M. V. D., & Wright B. J. (2020). Brain-derived Neurotropic Factor val66met is a Strong Predictor of Decision Making and Attention Performance on the CONVIRT Virtual Reality Cognitive Battery. *Neuroscience, 455*, 19–29.

Cunha, C., Brambilla, R., & Thomas, K. L. (2010). A simple role for BDNF in learning and memory? *Frontiers In Molecular Neuroscience, 3*(1).

Egan, M. F., Kojima, M., Callicott, J. H., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Bertolino, A., ... Weinberger, D. R. (2003). The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell, 112*, 257–269.

Elfving, B., Buttenschøn, H. N., Foldager, L., Poulsen, P. H. P., Andersen, J. H., Grynderup, M. B., ... Mors, O. (2012). Depression, the Val66Met polymorphism, age, and gender influence the serum BDNF level. *Journal of Psychiatric Research, 46*, 1118–1125.

Erath, S. A., Elsheikh, M., & Cummings, E. M. (2009). Harsh parenting and child externalizing behavior: Skin

conductance level reactivity as a moderator. *Child Development, 80*, 578–592.

Felmingham, K. L., Dobson-Stone, C., Schofield, P. R., Quirk, G. J., & Bryant, R. A. (2013). The brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism predicts response to exposure therapy in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry, 73,* 1059–1063.

Gabrys, R. L., Dixon, K., & Anisman, H. (2017). Traumatic life events in relation to cognitive flexibility: moderating role of the bdnf val66met gene polymorphism. *Frontiers In Behavioral Neuroscience, 11,* 241.

Gathercole, S. E., Pickering, S. J., Ambridge, B., & Wearing, H. (2004). The structure of working memory from 4 to 15 years of age. *Developmental Psychology, 40,* 177–190.

Gatt, J. M., Nemeroff, C. B., Dobson-Stone, C., Paul, R. H., Bryant, R. A., Schofield, P. R., ...Williams, L. M. (2009). Interactions between BDNF Val66Met polymorphism and early life stress predict brain and arousal pathways to syndromal depression and anxiety. *Molecular Psychiatry, 14,* 681–695.

Gong, P., Zheng, A., Chen, D., Ge, W., Lv, C., Zhang, K., ... Zhang, F. (2009). Effect of BDNF Val66Met polymorphism on digital working memory and spatial localization in a healthy Chinese Han population. *Journal of Molecular Neuroscience, 38*, 250–256.

Hackman, D. A., Betancourt, L. M., Gallop, R., Romer, D., Brodsky, N. L., Hurt, H., & Farah, M. J. (2014). Mapping the trajectory of socioeconomic disparity in working memory: parental and neighborhood factors. *Child Development, 85*, 1433–1445.

Hayden, E. P., Klein, D. N., Dougherty, L. R., Olino, T. M., Dyson, M. W., Durbin, C. E.,... Singh, S. M. (2010). The role of brain-derived neurotrophic factor genotype, parental depression, and relationship discord in predicting earlyemerging negative emotionality. *Psychological Science*, *21*, 1678–1685.

Hilt, L.M., Sander, L.C., Nolen-Hoeksema, S., & Simen, A. A. (2007). The BDNF Val66Met polymorphism predicts rumination and depression differently in young adolescent girls and their mothers. *Neuroscience Letters, 429*, 12–16.

Kessels, R., Zandvoort, M., Postma, A., Kappelle, L. J., & Haan, E. (2000). The corsi block-tapping task: standardization and normative data. *Applied Neuropsychology, 7*, 252–258.

Liu, L., & Wang, M. (2018). Parental harsh discipline and adolescent problem behavior in China: Perceived normativeness as a moderator. *Child Abuse and Neglect, 86,* 1–9.

Meyer, A., Hajcak, G., Hayden, E., Sheikh, H. I , Singh, S. M., & Klein, D. N. (2018). A genetic variant brain-dervied neurotrophic factor (bdnf) polymorphism interacts with hostile parenting to predict error-related brain activity and thereby risk for internalizing disorders in children. *Development and Psychopathology*, *30,* 125–141.

Miu, A. C., Carnuta, M., Vulturar, R., Szekely, R., & Gross, J. J. (2016). Bdnf val66met polymorphism moderates the link between child maltreatment and reappraisal ability. *Genes, Brain and Behavior, 16*, 419–426.

Miyajima, F., Ollier, W., Mayes, A., Jackson, A., Thacker, N., Rabbitt, P., ... Payton, A. (2008). Brain-derived neurotrophic factor polymorphism Val66Met influences cognitive abilities in the elderly. *Genes, Brain & Behavior, 7*, 411–417.

Monroe, S. M., & Simons, A. D. (1991). Diathesis-stress theories in the context of life stress research: Implications for the depressive disorders. *Psychological Bulletin, 110,* 406–425.

Monteggia, L. M., Luikart, B., Barrot, M., Theobold, D., Malkovska, I., Nef, S., ... Nestler, E. J. (2007). Brain-derived neurotrophic factor conditional knockouts show gender differences in depression-related behaviors. *Biological Psychiatry*, *61*, 187–197.

Nederhof, E., Bouma, E. M. C., Oldehinkel, A. J., & Ormel, J. (2010). Interaction between childhood adversity, brain-derived neurotrophic factor val/met and serotonin transporter promoter polymorphism on depression: The TRAILS study. *Biological Psychiatry, 68*, 209–212.

Nemmi, F., Nymberg, C., Darki, F., Banaschewski, T., Bokde, A. L. W., Büchel, C., ... Klingberg, T. (2018). Interaction between striatal volume and DAT1 polymorphism predicts working memory development during adolescence. *Developmental cognitive neuroscience, 30,* 191–199.

Petryshen, T. L., Sabeti, P. C., Aldinger, K. A., Fry, B., Fan, J. B., Schaffner, S. F., ... Sklar, P. (2010). Population genetic study of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *Molecular Psychiatry 15,* 810–815.

Pezawas, L., Verchinski, B. A., Mattay, V. S., Callicott, J. H., Kolachana, B. S., Straub, R. E., & Weinberger, D. R. (2004). The brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and variation in human cortical morphology. *Journal of Neuroscience, 24,* 10099–10102.

Pluess, M., & Belsky, J. (2013). Vantage sensitivity: Individual differences in response to positive experiences. *Psychological Bulletin, 139,* 901–916.

Reeves, T. D., Warner, D. M., Ludlow, L. H., & O'Connor, C. M. (2018). Pathways over time: Functional genomics research in an introductory laboratory course. *CBE—Life Sciences Education, 17*(1), ar1.

Roskam, I., Stievenart, M., Meunier, J.-C., & Noël, M.-P. (2014). The development of children's inhibition: Does parenting matter? *Journal of Experimental Child Psychology, 122,* 166–182.

Roisman, G. I., Newman, D. A., Fraley, R. C., Haltigan, J. D., Groh, A. M., & Haydon, K. C. (2012). Distinguishing differential susceptibility from diathesis–stress: Recommendations for evaluating interaction effects. *Development and Psychopathology, 24,* 389–409.

Ruigrok, A. N., Salimi-Khorshidi, G., Lai, M. C., Baron-Cohen, S., Lombardo, M. V., Tait, R. J., & Suckling, J. (2014). A meta-analysis of sex differences in human brain structure. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 39,* 34–50.

Rybakowski, J. K., Borkowska, A., Skibinska, M., and Hauser, J. (2006). Illnessspecific association of val66met BDNF polymorphism with performance on Wisconsin Card Sorting Test in bipolar mood disorder. *Molecular. Psychiatry 11,* 122–124.

Savitz, J., Solms, M., & Ramesar, R. (2006). The molecular genetics of cognition: dopamine, comt and bdnf. *Genes Brain & Behavior, 5*, 311–328.

Shalev, I., Lerer, E., Israel, S., Uzefovsky, F., Gritsenko, I., Mankuta, D., ... Kaitz, M. (2009). BDNF Val66Met polymorphism is associated with HPA axis reactivity to psychological stress characterized by genotype and gender interactions. *Psychoneuroendocrinology, 34,* 382–388.

Simmering, V. (2012). The development of visual working memory capacity during early childhood. *Journal of Experimental Child Psychology, 111*, 695–707.

Song, Z. M., Wang, M. F., & Wang, F. (2019). Parental Marital Satisfaction and Anxiety in Preschool Children:Mediation of Parental Harsh Discipline. *Chinese Journal of Clinical Psychology, 27*, 167–171

[宋占美, 王美芳, 王芳. (2019). 父母婚姻质量与学前儿童焦虑的关系: 父亲和母亲严厉管教的中介作用. *中国临床心理学杂志, 27*, 167–171.]

Straus, M. A., Hamby, S. L., Finkelhor, D., Moore, D. W., & Runyan, D. (1998). Identification of child maltreatment with the par- ent-child conflict tactics scales: Development and psychometric data for a national sample of American parents. *Child Abuse and Neglect, 22*, 249–270.

van Oostrom, I., Franke, B., Rijpkema, M., Gerritsen, L., Arias-Vásquez, A., Fernández, G., & Tendolkar, I. (2012). Interaction between BDNF Val66Met and childhood stressful life events is associated to affective memory bias in men but not women. *Biological Psychology*, *89*, 214–219.

Van Wingen, G., Rijpkema, M., Franke, B., Van Eijndhoven, P., Tendolkar, I., ... Fernández, G. (2010). The brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism affects memory formation and retrieval of biologically salient stimuli. *Neuroimage, 50,* 1212–1218.

Verhagen, M., Roekel, E. V., & Engels, R. C. (2014). Involvement of the BDNF gene in loneliness in adolescence:

A report of opposite gene effects in boys and girls. *PLoS One*, *9*, e92768.

Verhagen M, van der Meij A, van Deurzen PA, Janzing JG, Arias- Vasquez A, Buitelaar JK, & Franke B. (2010). Meta-analysis of the BDNF Val66Met polymorphism in major depressive disorder: effects of gender and ethnicity. *Molecular Psychiatry. 15,* 260–271.

Vogler, C., Gschwind, L., Coynel, D., Freytag, V., Milnik, A., Egli, T., ... Papassotiropoulos, A. (2014). Substantial SNP-based heritability estimates for working memory performance. *Translational psychiatry, 4*, e438.

Wang, M., & Liu, L. (2018). Reciprocal relations between harsh discipline and children's externalizing behavior in China: A 5–year longitudinal study. *Child Development, 89*, 174–187.

Wang, Z., Deater-Deckard, K., Cutting, L., Thompson, L. A., & Petrill, S. A. (2012). Working memory and parent-rated components of attention in middle childhood: A behavioral genetic study. *Behavior Genetics, 42,* 199–208.

Wang, Z. H., Wang, X. X., & Li, C.N. (2020). Different environment sensitivity of children: developmental theory and empirical evidence. *Journal of Beijing Normal University (Social Sciences), 04,* 36–47.

[王振宏,王笑笑，李彩娜. (2020).儿童发展的不同环境敏感性:理论与实证. *北京师范大学学报(社会科学版), (04),* 36–47.]

Wierenga, L. M., Sexton, J. A., Laake, P., Giedd, J. N., Tamnes, C. K., & Pediatric Imaging, Neurocognition, and Genetics Study. (2018). A key characteristic of sex differences in the developing brain: greater variability in brain structure of boys than girls. *Cerebral Cortex, 28,* 2741–2751.

Xing, X., Wang, M., & Wang, Z. (2016). Parental corporal punishment in relation to children's executive function and externalizing behavior problems in china. *Social Neuroscience*, *13,* 184–189.

Yamada, K. & Nabeshima, T. (2003) Brain-derived neurotrophic Factor/TrkB signaling in memory processes, *Journal of Pharmacological Sciences, 91*, 267–270.

Zhang, F., Chen, J., & Li, X. Y. (2015). Interaction between BDNF Val66Met Polymorphism and Parental Warmth on Adolescent Depression. *Chinese Journal of Clinical Psychology, 23,* 52–55.

[张璠，陈杰，李新影. (2015). Bdnf val66met 基因多态性和温暖的教养方式对青少年抑郁的影响. *中国临床心理学杂志, 23*, 52–55.]

Zhang, M. L., Si, J. W., Yang, W. X., Xing, S. F., Li, H. X., & Zhang, J. J. (2018). Interaction effects between BDNF gene rs6265 polymorphism and parent-involved education on basic mathematical ability in primary school children, *Acta Psychologica Sinica, 50,* 1007–1017

[张明亮，司继伟，杨伟星，邢淑芬，李红霞，张佳佳. (2018). BDNF 基因 rs6265 多态性与父母教育卷入对小学儿童基本数学能力的交互作用. *心理学报, 50,* 1007–1017]

Zuckerman, M. (1999). *Vulnerability to psychopathology: A biosocial model. Washington,* DC: American Psychological Association

Interaction effects between BDNF gene rs6265 polymorphism and parental harsh discipline on preschoolers' working memory

Abstract

ZHANG Yuewen, WANG Zhenhong

School of Psychology, Shaanxi Normal University, Xi'an 710062, China

Working memory (WM) is considered to be one of the main components of executive functions that allows to process, store and update information, in order to accomplish a task. It has

been shown that WM is affected both by genetic factors and by environmental influence. According to theoretical considerations and empirical evidence, children's development including cognitive abilities like WM, cannot simply be explained by either biological or contextual factors but that their interaction is important to understanding contributions to child outcomes such as WM. However, it is unclear how genetic factor interact with family environment to affect children's WM. Based on the person-environment interaction models like diathesis-stress model, differential susceptibility model and vantage sensitivity model, the present study examined how BDNF gene rs6265 polymorphism interacted with parental harsh discipline (PHD) to impact on preschoolers' WM. Further, considering the sex-dependent effect of the BDNF gene rs6265 polymorphism on WM, we also assessed the role of sex in the G×E analysis.

Six hundred and thirty-two preschool children (M_{age} = 5.11, SD = 0.97, 50.8% boys) and their parents were included in the present study. The WM ability was assessed using the Corsi Blocks Task. Their parents were asked to fill out the Parent-Child Conflict Tactics Scale (CTSPC)) to assess PHD. The genomic DNA of preschoolers was extracted from their saliva samples, PCR primers were designed using MassARRAY Assay Design Suite V2.0. Preliminary analyses and hierarchical regression analysis were conducted using SPSS software version 22.0. Moreover, the region of significance (RoS) test was conducted to examine the effect of the interaction between BDNF rs6265 polymorphism and PHD on preschoolers' WM ability.

The results found that sex significantly interacted with BDNF gene rs6265 polymorphism to predict preschoolers' WM ability. Specifically, BDNF gene rs6265 polymorphism could significantly predict boy's but not girl's WM ability (The performance of WM ability of boys with CC genotype was significantly better than that of boys with T allele, while there was no significant difference of girls with different genotypes). Moreover, After controlling for age, socioeconomic status (SES), results showed that the BDNF rs6265 polymorphism significantly interacted with PHD to impact on preschoolers' WM ability. Specifically, preschooler children carrying the CC genotype exhibited poorer performance of WM ability under the higher level of PHD compared to preschooler children carrying T allele, while no difference of WM ability was found between different genotype carriers under lower level of PHD.The results support the diathesis-stress model, indicating that CC genotype is a vulnerability factor to the negative environmental influence.

The findings of the present study enriches the literature on the interaction effect of BDNF rs6265 polymorphism and PHD on preschoolers' WM performance, and expands our knowledge about the G×E underpinnings of children's executive function.

Key words BDNF gene rs6265 polymorphism, parental harsh discipline, working memory, G×E interaction, preschooler

作者贡献声明：

王振宏：提出研究思路、设计研究方案、修改、审定论文。

张悦文：收集数据、分析数据、撰写论文。